

Untersuchungen zur
hyaluronidase-hemmenden Wirkung
von Huminsäure-
und Salicylsäurebädern

von

DIETER LUTZ

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen zur hyaluronidase-hemmenden Wirkung
von Huminsäure- und Salicylsäurebädern

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Lutz

aus

Göggingen bei Augsburg



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 1961

Inhaltsverzeichnis

Problematik.....	3
Methodik.....	4
Versuchsreihen.....	5
Statistische Auswertung.....	6
Diskussion.....	13
Zusammenfassung.....	14
Tabellen.....	15
Abbildungen.....	36
Literaturverzeichnis.....	40

Problematik

In früheren Arbeiten hat M a t h i e s ^{1,2} auf die Bedeutung der Hyaluronidase-Hemmung für die antirheumatische Wirkung diesbezüglich wirksamer Substanzen und Methoden hingewiesen. Dabei stellt die Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität sicher nur einen Teileffekt der antirheumatischen Wirksamkeit dieser Stoffe dar, der aber in seiner Bedeutung nicht zu unterschätzen ist. Eine hyaluronidase-hemmende Wirkung fast aller in der Rheumatherapie eingesetzten Behandlungsmethoden konnte nachgewiesen werden. Die hyaluronidase-hemmende Wirkung des Moores wurde von M a t h i e s und Mitarbeiter ³⁻⁶ im Rattenversuch mit der unten angegebenen Methodik aufgezeigt. Über die im Moor wirksamen Bestandteile herrscht noch keine Klarheit. Verschiedentlich werden die Huminsäuren als wirksame Komponente genannt (S c h l i e p h a k e und S m e t s , K o w a r - s c h i k , L a c h m a n n ⁷⁻⁹). Dabei ist zu bemerken, daß die Huminsäuren keine einheitlichen Substanzen darstellen. Sie ähneln nach S c h l i e p h a k e und S m e t s ⁷ in ihrem Aufbau den Steroiden. Es erschien daher interessant, die Huminsäuren auf ihre hyaluronidase-hemmende Wirkung zu überprüfen. Sie sind unter anderem Bestandteil eines als Salhummin bekannten Badezusatzes, der außerdem noch Salicylsäure enthält. Die hyaluronidase-hemmende Wirkung der Salicylate ist nach G u e r r a , K v a s n i e w s k i , S c h o e n , D r y und B u t t , D o r f m a n n , S w y e r , F o r r e s t und Mitarbeiter ¹⁰⁻²¹ bereits bekannt.

Nicht untersucht wurde, ob auch eine perkutane Wirksamkeit der Salicylsäure hinsichtlich der Hyaluronidase-Hemmung besteht. Es ist also zu prüfen, ob die Huminsäure einerseits und die Salicylsäure andererseits in der Verabreichung eines Bades hyaluronidase-hemmend wirksam sind. Zum Vergleich war die hyaluronidase-hemmende Wirkung der gesamten Salhumin-Kombination zu prüfen, mit der besonderen Fragestellung, ob eine wesentliche Steigerung der Wirkung durch die Kombination beider Bestandteile erreicht wird.

Methodik

Zu den Versuchen wurden 150 - 200 g schwere weiße männliche Ratten verwendet. Die zu prüfenden Stoffe lagen in pulverisierter Form vor. Das Salhuminbad wurde in der auch therapeutisch angewandten Form hergestellt, daß 37 g Salhumin in 100 l Wasser gelöst wurden. Zur Prüfung der Einzelkomponenten Salicylsäure und Huminsäure wurden einerseits 25 g Salicylsäure, andererseits 1,5 g Huminsäure in je 100 l Wasser gelöst. Die Ratten wurden, nachdem ihnen 24 Std. vor dem Versuch in Äthernarkose die Bauchhaut mit Pilca enthaart worden war, 30 Minuten bei einer Temperatur von 37° C gebadet. Der Badevorgang wurde in eigens dafür konstruierten Drahtkäfigen ausgeführt, in denen eine orale Aufnahme der Badeflüssigkeit sicher vermieden wurde. Die Versuche wurden in Evipannarkose (30 mg Evipan - Natrium/100 g Tier s.c.) durchgeführt. Zur Bestimmung der Hyaluronidase-Hemmung wurde vor dem Bad eine intrakutane Quaddel von 0,1 ccm einer 0,06 %-igen Evansblau-Lösung und eine Quaddel der gleichen Menge der Farbstofflösung,

in der 7,5 I.E. Hyaluronidase aufgelöst waren, vor und zu verschiedenen Zeiten nach dem Bad gesetzt. 10 Minuten nach Setzen der Quaddeln wurde die äußere Begrenzung der Farbstoffflecken auf einen Zelluloidstreifen übertragen und der Flächeninhalt planimetrisch ausgemessen.

Berechnung der prozentualen Hyaluronidase-Hemmung

Die durch das Bad erreichte Hyaluronidase-Hemmung wurde prozentual errechnet. Ausgehend von der Annahme, daß die reine Farbstoffquaddel vor dem Bad (FQv) die Größe einer 100 %-ig gehemmten Farbstoff-Hyaluronidasequaddel hat und daß die Farbstoff-Hyaluronidasequaddel vor dem Bad (FHQv) einer 0 %-igen Hemmung entspricht, wurde folgende Relation aufgestellt:

$$\frac{(FHQv - FHQn)}{FHQv - FQv} \times 100 = \text{prozentuale Hemmung,}$$

wobei die Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität in der Verkleinerung der Farbstoff-Hyaluronidasequaddel nach dem Versuch (FHQn) gegenüber der Farbstoff-Hyaluronidasequaddel vor dem Bad (FHQv) zum Ausdruck kommt.

Versuchsreihen

1. Versuchsreihe

In der 1. Versuchsreihe wurde die Hyaluronidase-Hemmung der Salicylsäure nach oben beschriebener Methode bestimmt, und zwar

a) 10' und 20' nach Beendigung des Bades,

b) 30' und 40' nach Beendigung des Bades,

c) 60' und 90' nach Beendigung des Bades.

Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 1 - 3.

2. Versuchsreihe

Um die Hyaluronidase-Hemmung bei der Huminsäure feststellen zu können, untersuchte man die Huminsäure zu den gleichen Zeiten nach Beendigung des Bades, nur in einer dem Versuchsablauf angenehmeren Zeitenfolge, und zwar

a) 10' und 30' nach dem Bad,

b) 20' und 40' nach dem Bad,

c) 60' und 90' nach dem Bad.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 - 6 zu finden.

3. Versuchsreihe

Als dritter zu untersuchender Stoff stand Salhuman zur Verfügung, der ebenso untersucht wurde, und zwar bei den Zeiten

a) 10' und 20' nach dem Bad,

b) 30' und 40' nach dem Bad,

c) 60' und 90' nach dem Bad.

Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 7 - 9 ersichtlich.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

I. Methodik der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung hatte für jede Versuchsreihe bzw. jede Teil-Versuchsreihe zu prüfen, inwieweit zu den betrachteten Zeitpunkten nach dem Bad für die Farbstoffquaddel bzw. die Farbstoff-Hyaluronidasequaddel gesicherte Änderungen gegenüber dem

Ausgangswert vorliegen. Ändert sich die Farbstoff-Hyaluronidasequaddel gegenüber ihrem Ausgangswert, so kann dies nur dann als spezifischer Hyaluronidase-Effekt gedeutet werden, wenn gleichzeitig die reine Farbstoffquaddel unverändert bleibt. Liegt andererseits eine simultane Änderung der reinen Farbstoffquaddel und der Farbstoff-Hyaluronidasequaddel vor, so bedeutet dies nicht, daß keine Änderung der Hyaluronidase-Aktivität vorliegt. Es ist in diesen Fällen durchaus denkbar, daß sich zwei Effekte, nämlich eine Änderung der Hyaluronidase-Aktivität und eine allgemeine Permeabilitätsänderung der Epidermis überlagern.

Das Verhalten der reinen Farbstoffquaddel und dasjenige der Farbstoff-Hyaluronidasequaddel wurde getrennt untersucht. Wir gingen dabei jeweils von linearen statistischen Modellen aus, die für beide Quaddeltypen die gleichen waren. Wir legten die Annahme zugrunde, daß der Erwartungswert der Änderung, die ein Quaddeltypus von einem Zeitpunkt des Versuches zum anderen erfährt, eine von den Versuchstieren unabhängige Größe ist. Bestimmt man für jeden Zeitpunkt den Mittelwert der Quaddelgrößen, die zu diesem Zeitpunkt an den Versuchstieren bestimmt wurden, so ist die Differenz zwischen zwei zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Mittelwerten ein statistischer Schätzwert für den Erwartungswert der tatsächlichen Änderung der Quaddelgrößen zwischen diesen beiden Zeitpunkten.

Die Prüfung der Frage, ob die Quaddeln im Versuchsablauf eine statistisch gesicherte Änderung erfah-

ren, führten wir aufgrund des linearen statistischen Modelles mittels Varianz-Analysen durch (getrennt für die Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidasequaddel). Das Ergebnis dieser Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 10 - 18. Es bedeutet in den Schematas der Varianz-Analysen jeweils n die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente. Die Bedeutung der in den Spalten $F_{emp.}$ und " p " angegebenen Zahlenwerte wird weiter unten erläutert werden.

Zu den Varianz-Analysen ist noch folgendes zu bemerken. Ihre Durchführung ist nur dann sinnvoll, wenn die Varianzen innerhalb der einzelnen Messreihen untereinander homogen sind. Ob dies zutrifft, prüfen wir mittels des BARTLETT-Tests. Die Ergebnisse dieses Tests finden sich in den Tabellen 10 - 18 im Anschluß an die jeweils zugehörige Varianz-Analyse. n bedeutet hierin die Zahl der Freiheitsgrade der Ypsilon-Quadrat-Verteilung, die als Prüf-Verteilung in den BARTLETT-Test eingeht. $y_{emp.}^2$ ist die errechnete Prüf-Größe, p die Überschreitungswahrscheinlichkeit von $y_{emp.}^2$ in der zugehörigen Prüfverteilung. Die Varianzen s^2 , die mittels des BARTLETT-Tests auf ihre Homogenität hin geprüft wurden, sind in den Tabellen 10 - 18 angegeben. Nur in einem einzigen Falle der Teilversuchsreihe 3 b führt der BARTLETT-Test zu einer Prüfgröße $y_{emp.}^2$, deren Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist. Bei der Vielzahl der Einzelprüfungen (insgesamt wurde der BARTLETT-Test 18 mal durchgeführt) kann ein solches Ereignis rein zufällig auftreten; es besteht jedenfalls keine Veranlassung anzunehmen,

daß die Varianzen innerhalb der einzelnen Meßreihen bei allen Versuchsreihen nicht homogen seien. Die Anwendung der Varianz-Analysen ist somit gerechtfertigt.

II. Diskussion der Ergebnisse der Varianz-Analysen

Die in den Varianz-Analysen angegebene Rest-Varianz ist ein Ausdruck für die Übereinstimmung zwischen dem statistischen Modell und dem empirischen Sachverhalt. Bei der Struktur der vorliegenden Versuche ist sie zugleich die beste Schätzung für den Versuchsfehler. Der in den Varianz-Analysen für die einzelnen Varianz-Komponenten angegebene Varianz-Quotient F_{emp} ist dementsprechend der Quotient der jeweiligen Varianz-Komponente mit der Rest-Varianz. In der Spalte "p" ist dann weiter angegeben, welche Überschreitungswahrscheinlichkeit diesem Varianz-Quotienten F_{emp} in der zugehörigen F - Verteilung zukommt, sofern diese Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist.

Eine statistisch gesicherte Änderung der Quaddeln nach Beendigung des Bades kann nur dann behauptet werden, wenn der zur Varianz zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient F_{emp} eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % besitzt. Danach sind die Ergebnisse der Varianz-Analysen wie folgt zu interpretieren.

Reine Farbstoffquaddel - Lediglich bei den Teilversuchsreihen 1 c (Salicylsäure) und 3 c (Salumin) ergibt sich aus den Varianz-Analysen, daß schwach bzw. ausreichend gesicherte Änderungen der reinen Farbstoffquaddel nach dem Bad vorliegen. Bei allen anderen Versuchsreihen dagegen müssen eventuelle Änderungen in

der Diffusion der reinen Farbstoffquaddel als zufällig angesehen werden.

Farbstoff-Hyaluronidasequaddel - Für die Farbstoff-Hyaluronidasequaddel ergibt sich aus den Varianz-Analysen, daß für alle drei Arten von Bädern und für sämtliche Zeiten nach dem Bad statistisch gesicherte Änderungen in der Diffusion dieses Quaddel-Typus vorliegen.

Die Varianz-Analysen machen nur eine generelle Aussage darüber, ob die betrachteten Quaddel-Typen innerhalb einer Versuchsreihe statistisch gesicherte Änderungen erfahren. Sie machen *keine* Aussagen darüber, zwischen welchen Zeitpunkten statistisch gesicherte Änderungen in der Größe der Quaddeln vorliegen. Um hierüber eine Aussage zu erhalten, ist es notwendig, an die Varianz-Analysen einen weiteren Test anzuschließen, der zum simultanen Vergleich mehrerer Mittelwerts-Differenzen dient. Ein solcher Test ist der DUNCAN-Test, dessen Ergebnisse im folgenden Abschnitt besprochen werden.

III. Statistische Untersuchungen zum zeitlichen Versuchsablauf

In den Tabellen 10 - 18 ist für jeden Zeitpunkt und für jeden Quaddel-Typus (FQ: Farbstoffquaddel; FHQ: Farbstoff-Hyaluronidasequaddel) der Mittelwert $\bar{x}$ aus sämtlichen zu diesem Zeitpunkt bestimmten Quaddelgrößen angegeben. Wie bereits oben bei der Besprechung der statistischen Methodik erwähnt wurde, ist die Differenz zwischen dem zu einem bestimmten Zeitpunkt t nach dem Bad gehörigen Mittelwert $\bar{x}_t$

und dem zu den Ausgangswerten gehörigen Mittelwert $\bar{x}_0$ die beste statistische Schätzung für den Erwartungswert der Änderung, welche die Quaddelgröße zu diesem Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert erfährt. Diese Differenz ist in den Tabellen in der Spalte $\bar{x}_t - \bar{x}_0$ angegeben, wobei ein positiver Wert eine Vergrößerung, ein negativer Wert eine Verkleinerung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet. Um zu entscheiden, für welche Zeitpunkte statistisch gesicherte Änderungen der Quaddeln gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegen, mußte geprüft werden, welche der angegebenen Differenzen statistisch gesichert von Null verschieden ist. Wie bereits oben erwähnt, wandten wir hierzu den DUNCAN-Test an. Soweit dieser Test für die Aussage, der betrachtete Quaddeltypus habe zu einem speziellen Zeitpunkt eine Änderung gegenüber seinem Ausgangswert erfahren, eine Irrtumswahrscheinlichkeit ergab, die kleiner als 5 % ist, wurde dies in der Spalte "p" der Tabellen vermerkt. Nur in diesen Fällen kann behauptet werden, daß eine statistisch gesicherte Änderung der Quaddeln zu dem betreffenden Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegt (5 % schwache Sicherung; 1 % ausreichende Sicherung).

Schließlich enthalten die Tabellen 19 - 27 für jeden Zeitpunkt - wie bereits erwähnt - die Varianzen s^2 der Messwerte und außerdem für die Farbstoff-Hyaluronidasequaddel die in der üblichen Weise berechnete prozentuale Hemmung. Die Änderung der Varianz s^2 von einem Zeitpunkt zum andern kann als ein Maß für die biologische Variabilität in der Reaktion der Tiere angesehen werden, da die Varianzen des glei-

chen Quaddel-Typus innerhalb der gleichen Teil-Versuchsreihe wie der BARTLETT-Test ergeben hat, homogen sind, darf geschlossen werden, daß die Tiere sehr gleichartig reagieren.

IV. Hinweise zur Interpretation der statistischen Ergebnisse

Die Versuchsergebnisse enthalten keinen Hinweis dafür, daß die hyaluronidase-hemmende Wirkung der drei Bäder wesentlich verschieden ist. Es läßt sich statistisch nicht entscheiden, ob die etwas schwächere Hyaluronidase-Hemmung bei dem Huminsäure-Bad in den ersten 30 Min. gegenüber dem Salicylsäure-Bad ein realer Effekt ist oder ob er rein zufällig entstanden ist. Auf jeden Fall kann aus den Versuchen in keiner Weise geschlossen werden, daß die Wirkung des Salhumin-Bades sich additiv aus den Einzelwirkungen der beiden Komponenten Salicylsäure und Huminsäure zusammensetzt. Die durch das Salicylsäure-Bad bewirkte Hyaluronidase-Hemmung ist auf jeden Fall genau so groß wie diejenige, die durch das Salhumin-Bad erzielt wird. Der einzig wesentliche Unterschied zwischen dem Salhumin-Bad und den beiden anderen Bädern ist der, daß beim Salhumin-Bad 60' und 90' nach Beendigung des Bades die reine Farbstoff-Quaddel gesichert größer ist gegenüber ihrem Ausgangswert, während zu diesem Zeitpunkt für die beiden anderen Bäder die Farbstoff-Quaddel kleiner als ihr Ausgangswert ist. Als zufällig kann dieser Unterschied nicht mehr angesehen werden; es darf angenommen werden, daß diesem Verhalten ein realer Sachverhalt zugrunde liegt. Worauf das Verhalten allerdings zurückzuführen ist, kann vom Standpunkt der Statistik nicht entschieden werden.

Diskussion

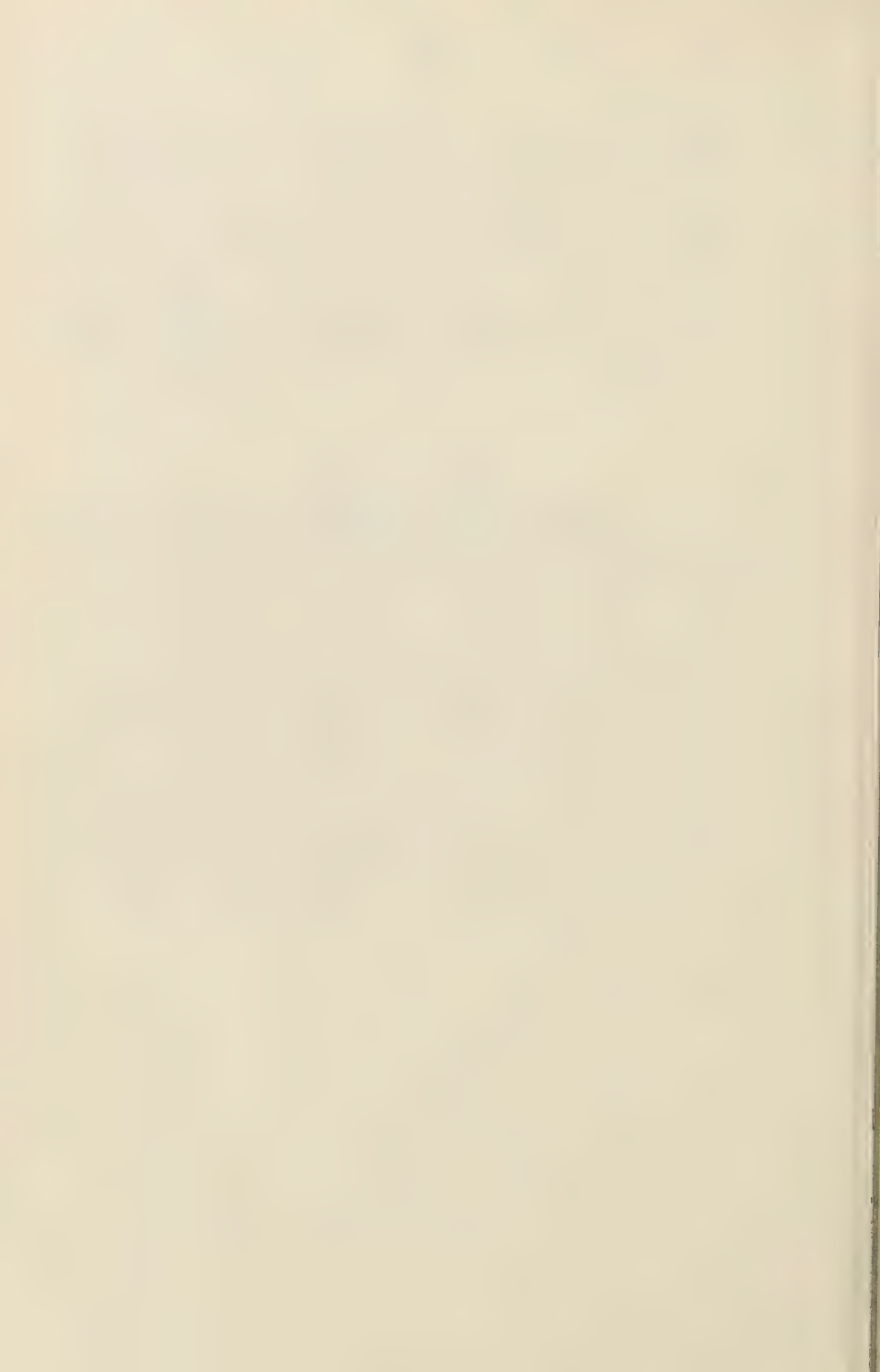
Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß das Salhumin-Bad eine deutliche Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität von maximal 60,6 % 20 Minuten nach Beendigung des 30 Minuten dauernden Bades aufweist. Die Hemmung ist 60 Minuten nach dem Bad abgeklungen, um im Anschluß daran einen erneuten Anstieg zu zeigen. Dieses Wiederansteigen entspricht den Beobachtungen, die Mathies und Mitarbeiter^{3,4,24-26} auch bei Moorbädern machen konnten und die vermutlich auf wiederholte Katecholamin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark zurückgeführt werden müssen. Auf eine Beobachtung des weiteren Verlaufs wurde verzichtet, da die Streuung der einzelnen Tiere bei Bestimmungen nach einem größeren Zeitraum zu groß wird und keine genauen Aussagen mehr zuläßt. Die Huminsäure-Bäder allein zeigen ebenfalls einen statistisch zu sichernden hyaluronidase-hemmenden Effekt von maximal 57,7 % 40 Minuten nach Beendigung des Huminsäure-Bades. Ähnliche Verhältnisse liegen bei den Salicylsäure-Bädern vor, die mit 74,4 % 20 Minuten nach Beendigung des Bades die stärkste Hyaluronidase-Hemmung zeigen. Eine quantitative Aussage über Wirkungsunterschiede des Salhumin-Bades und der beiden Einzelbestandteile erscheint nicht gerechtfertigt. Dagegen läßt sich sagen, daß zumindest keine Wirksamkeitssteigerung durch Kombination von Salicylsäure und Huminsäure vorhanden ist. Unter Vernachlässigung der wohl in der Fehlerbreite liegenden Unterschiede kann demnach gesagt werden, daß die hyaluronidase-hemmende Wirkung

des Salhumin-Bades nicht größer ist als die eines seiner beiden Bestandteile. Die Untersuchungen zeigen andererseits, daß beide Komponenten des Salhumin-Bades signifikant hyaluronidase-hemmend wirksam sind. Interessant erscheint hierbei die perkutane Wirksamkeit der Salicylsäure und die Tatsache, daß die Huminsäuren als wirksame Bestandteile der Moorbäder angesehen werden können.

Zusammenfassung

Untersuchungen an weißen Ratten mit einer Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel-Methode haben gezeigt, daß die Huminsäuren, die als wirksame Bestandteile des Moores angesehen werden, als Bad verabreicht, eine deutliche hyaluronidase-hemmende Wirkung entfalten, wie sie auch von Moorbädern beschrieben wurde. Huminsäuren sind in dem kombinierten Badezusatz Salhumin enthalten, dessen weiterer Bestandteil, die Salicylsäure, ebenfalls eine Hyaluronidase-Hemmung ergibt, wenn sie in Bädern verabfolgt wird. Es konnte keine Wirksamkeitssteigerung durch die Kombination von Salicylsäure und Huminsäure festgestellt werden.

Tabellen und Abbildungen



Tier- gewicht in g	Vor dem Bad Farbst.	Hyalur.	Farbst.	Hyalur. 10 min	Nach dem Bad % Hemm.	Farbst.	Hyalur. 20 min.	% Hemm.
175	120	173	120	155	34,0 %	115	139	64,2 %
200	129	195	120	167	42,2 %	125	137	87,9 %
220	132	202	116	177	35,7 %	120	149	75,7 %
230	114	176	118	151	40,3 %	117	133	69,4 %
210	123	213	119	161	46,7 %	122	148	72,2 %
220	121	204	115	153	61,6 %	128	140	77,1 %

Tabelle 1

30 min

40 min

185	145	203	137	157	79,3 %	141	149	75,9 %
165	139	236	131	196	41,2 %	139	172	66,0 %
185	137	193	137	161	58,2 %	138	153	72,7 %
150	135	229	140	177	55,3 %	135	147	87,2 %
165	144	193	135	176	43,6 %	132	173	51,3 %
160	140	183	129	157	60,5 %	128	165	41,9 %

Tabelle 2

Tier- gewicht in g	Vor dem Bad		Farbst.	Nach dem Bad	
	Farbst.	Hyalur.		Farbst.	Hyalur.
		60 min	% Hemm.		90 min
180	117	203	8,1 %	108	153
175	139	220	3,7 %	140	177
155	127	211	14,9 %	123	175
220	124	212	11,4 %	119	177
180	141	211	20,0 %	136	179
190	123	208	15,3 %	120	164
					51,8%

Tabelle 3

	10 min			30 min	
170	117	199	22,0 %	124	155
175	119	193	44,6 %	127	161
185	120	185	9,2 %	129	159
150	119	200	13,6 %	129	171
175	141	229	38,6 %	120	204
					28,4%

Tabelle 4

Tier- Gewicht in g	Vor dem Bad Farbst. Hyalur.	Farbst. Hyalur. 20 min	Nach dem Bad % Hemm. Farbst.	Hyalur. % Hemm. 40 min
195	141	240	27,3 %	139
170	123	220	43,3 %	136
215	131	223	29,5 %	125
205	141	220	41,8 %	137
205	144	221	45,3 %	140
225	148	223	66,7 %	147
		173		174

Tabelle 5

		60 min	90 min
205	128	214	138
205	129	220	132
195	128	220	126
215	124	227	129
215	135	224	129
165	137	223	132
		217	
			3,5 %
			12,1 %
			18,0 %
			3,9 %
			4,5 %
			7,0 %
			133
			133
			125
			122
			122
			171
			168
			169
			189
			175
			170
			50,0 %
			57,1 %
			53,3 %
			35,4 %
			55,1 %
			61,6 %

Tabelle 6

Tier- Gewicht in g	Vor dem Bad		Nach dem Bad	
	Farbst.	Hyalur. 10 min	Farbst.	Hyalur. 20 min
190	137	180	122	157
180	121	185	120	161
165	115	181	116	145
170	120	204	130	176
200	141	204	136	168
175	142	240	127	196
				44,9 %
			127	157
				40,0 %

Tabelle 7

- 19 -

	30 min		40 min	
	Farbst.	Hyalur. 10 min	Farbst.	Hyalur. 20 min
205	123	217	129	168
185	139	211	135	176
165	119	191	127	164
160	140	200	137	172
180	127	189	134	164
165	139	216	132	174
				54,5 %
			133	175
				53,2 %

Tabelle 8

Tier- Gewicht in g	Vor dem Bad		Nach dem Bad	
	Farbst.	Hyalur.	Farbst.	Hyalur.
		60 min	% Hemm.	90 min
175	119	188	129	175
160	121	211	131	204
185	119	199	122	191
175	115	185	121	177
185	116	191	124	185
155	123	203	123	186
			18,8 %	127
			7,8 %	129
			10,0 %	122
			11,4 %	119
			8,0 %	116
			21,3 %	126
				151
				165
				180
				169
				172
				167
				53,6 %
				51,1 %
				23,8 %
				22,9 %
				25,3 %
				45,0 %

Tabelle 9

Zusammenstellung der durchschnittlich prozentualen
Hyaluronidase-Hemmung der drei Substanzen.

Zeitpunkt	Hyaluronidase-Hemmung in-% bei		
	Salhumin	Salicylsäure	Huminsäure
10'n.d.Bad	46,8 %	43,5 %	25,6 %
20'n.d.Bad	60,6 %	74,4 %	42,6 %
30'n.d.Bad	46,6 %	56,4 %	40,2 %
40'n.d.Bad	47,1 %	65,8 %	57,7 %
60'n.d.Bad	12,9 %	12,2 %	8,2 %
90'n.d.Bad	36,9 %	49,8 %	52,1 %

Versuchsreihe 1 a

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	135	27	1,23	-
Zwischen Zeiten	2	82	41	1,86	
Rest-Varianz	10	216	22		
Gesamt-Varianz	17	433	25		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 5,522; p = 5 \%$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1282	256	3,65	5,0 %
Zwischen Zeiten	2	8556	4278	61,11	0,1 %
Rest-Varianz	10	699	70		
Gesamt-Varianz	17	10537	620		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 4,108; p = 10 \%$$

Versuchsreihe 1 b

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	144	23	1,44	-
Zwischen Zeiten	2	95	47	2,94	-
Rest-Varianz	10	164	16		
Gesamt-Varianz	17	373	22		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 0,783; \quad p = 50 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2492	498	2,98	-
Zwischen Zeiten	2	7049	4229	25,32	0,1 %
Rest-Varianz	10	1667	167		
Gesamt-Varianz	17	11208	659		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 1,869; \quad p = 30 \, \%.$$

Versuchsreihe 1 c

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	5	1486	297	29,70	0,1 %
Zwischen Zeiten	2	86	43	4,30	5,0 %
Rest-Varianz	10	98	10		
Gesamt-Varianz	17	1670	98		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 0,308; \quad p = 80 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	5	756	151	5,81	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	5227	2613	100,00	0,1 %
Rest-Varianz	10	259	26		
Gesamt-Varianz	17	6242	367		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 1,829; \quad p = 30 \, \%.$$

Versuchsreihe 2 a

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	145	36	-	-
Zwischen Zeiten	2	18	9	-	-
Rest-Varianz	8	434	54		
Gesamt-Varianz	14	597	42		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 3,597; \quad p = 10 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	2805	701	9,47	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	2510	1255	16,96	0,1 %
Rest-Varianz	8	593	74		
Gesamt-Varianz	14	5908	422		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 0,642; \quad p = 70 \, \%.$$

Versuchsreihe 2 b

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	800	160	7,27	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	2	1	-	-
Rest-Varianz	10	225	22		
Gesamt-Varianz	17	1027	60		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 0,264; \quad p = 80 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1302	260	6,84	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	7563	3781	99,50	0,1 %
Rest-Varianz	10	382	38		
Gesamt-Varianz	17	9247	544		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 2,261; \quad p = 20 \, \%.$$

Versuchsreihe 2 c

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	5	153	31	1,72	-
Zwischen Zeiten	2	58	29	1,61	-
Rest-Varianz	10	177	18		
Gesamt-Varianz	17	388	23		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 0,215; p = 80 \%$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	5	494	99	8,25	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	7972	3986	100,00	0,1 %
Rest-Varianz	10	125	12		
Gesamt-Varianz	17	8591	505		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 1,521; p = 30 \%$$

Versuchsreihe 3 a

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	830	166	4,37	5,0 %
Zwischen Zeiten	2	53	26	-	-
Rest-Varianz	10	383	38		
Gesamt-Varianz	17	1266	74		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 2,108; \quad p = 30 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	3347	669	5,11	5,0 %
Zwischen Zeiten	2	6346	3173	24,22	0,1 %
Rest-Varianz	10	1313	131		
Gesamt-Varianz	17	11006	647		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 3,006; \quad p = 10 \, \%.$$

Versuchsreihe 3 b

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	437	87	5,80	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	6	3	-	-
Rest-Varianz	10	149	15		
Gesamt-Varianz	17	582	34		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 5,843; p = 5 \%$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	719	144	3,43	5,0 %
Zwischen Zeiten	2	4761	2380	56,66	0,1 %
Rest-Varianz	10	418	42		
Gesamt-Varianz	17	5898	347		

$$n = 2; y_{\text{emp.}}^2 = 15784; p = 0,1 \%$$

Versuchsreihe 3 c

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	189	38	6,35	1,0 %
Zwischen Zeiten	2	120	60	10,00	1,0 %
Rest-Varianz	10	65	6		
Gesamt-Varianz	17	374	22		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 1,555; \quad p = 30 \, \%.$$

Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	999	200	4,00	5,0 %
Zwischen Zeiten	2	2578	1289	25,78	0,1 %
Rest-Varianz	10	503	50		
Gesamt-Varianz	17	4080	240		

$$n = 2; \quad y_{\text{emp.}}^2 = 0,045; \quad p = 95 \, \%.$$

Versuchsreihe 1 a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	123	42			
FHQv	6	194	258			
FQ _{10'}	6	118	4	- 5		
FHQ _{10'}	6	161	98	- 33	45,4 %	1,0 %
FQ _{20'}	6	121	24	- 2		
FHQ _{20'}	6	141	40	- 53	72,4 %	1,0 %

Tabelle 19

Versuchsreihe 1 b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	140	15			
FHQv	6	206	461			
FQ _{30'}	6	135	17	- 5		
FHQ _{30'}	6	171	235	- 35	51,2 %	1,0 %
FQ _{40'}	6	135	23	- 5		
FHQ _{40'}	6	160	135	- 46	66,8 %	1,0 %

Tabelle 20

Versuchsreihe 1 c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	128	90			
FHQv	6	211	31			
FQ _{60'}	6	129	87	+ 1		
FHQ _{60'}	6	201	67	- 10	11,6 %	1,0 %
FQ _{90'}	6	124	139	- 4		5,0 %
FHQ _{90'}	6	171	105	- 40	47,9 %	1,0 %

Tabelle 21

Versuchsreihe 2 a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	5	123	100			
FHQv	5	201	277			
FQ _{10'}	5	125	30	+ 2		
FHQ _{10'}	5	181	176	- 20	26,6 %	1,0 %
FQ _{30'}	5	126	15	+ 3		
FHQ _{30'}	5	170	396	- 29	40,7 %	1,0 %

Tabelle 22

Versuchsreihe 2 b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	138	86			
FHQv	6	224	59			
FQ _{20'}	6	138	68	0		
FHQ _{20'}	6	189	202	- 35	40,9 %	1,0 %
FQ _{40'}	6	147	51	- 1		
FHQ _{40'}	6	176	75	- 48	55,9 %	1,0 %

Tabelle 23

Versuchsreihe 2 c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	130	24			
FHQv	6	221	20			
FQ _{60'}	6	131	17	+ 1		
FHQ _{60'}	6	214	41	- 7	7,4 %	1,0 %
FQ _{90'}	6	127	25	- 3		
FHQ _{90'}	6	174	62	- 47	51,8 %	1,0 %

Tabelle 24

Versuchsreihe 3 a

	N	$\bar{x}$	x^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	129	143			
FHQv	6	199	522			
FQ _{10'}	6	125	53	- 4		
FHQ _{10'}	6	167	309	- 32	44,5 %	1,0 %
FQ _{20'}	6	128	46	- 1		
FHQ _{20'}	6	154	101	- 45	62,5 %	1,0 %

Tabelle 25

Versuchsreihe 3 b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	131	87			
FHQv	6	204	154			
FQ _{30'}	6	132	14	+ 1		
FHQ _{30'}	6	170	26	- 34	47,7 %	1,0 %
FQ _{40'}	6	132	14	+ 1		
FHQ _{40'}	6	169	47	- 35	48,1 %	1,0 %

Tabelle 26

Versuchsreihe 3 c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
FQv	6	119	9			
FHQv	6	196	99			
FQ _{60'}	6	125	16	+ 6		1,0 %
FHQ _{60'}	6	186	110	- 10	13,3 %	5,0 %
FQ _{90'}	6	123	25	+ 4		5,0 %
FHQ _{90'}	6	167	91	- 29	39,0 %	1,0 %

Tabelle 27

Hinweise zur Interpretation der Abbildungen.

In Abbildung 1 wird die Zusammenstellung der durchschnittlich prozentualen Hyaluronidase-Hemmung der drei zu prüfenden Substanzen graphisch dargestellt. (s. S. 21)

Die folgenden drei Abbildungen zeigen - für jeden Stoff getrennt - die statistisch errechnete Änderung der Quaddeln zu dem betreffenden Zeitpunkt gegenüber ihren Ausgangswert und zwar

Abbildung 2 für das Salhumin-Bad

Abbildung 3 für das Huminsäure-Bad

Abbildung 4 für das Salicylsäure-Bad.

Die obere Kurve bezeichnet dabei die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel, während die untere Kurve die reine Farbstoff-Quaddel darstellt. Soweit eine statistisch gesicherte Änderung vorliegt, wurde dies durch besonders gekennzeichnete Kreise deutlich gemacht. (s. S. 10/11)

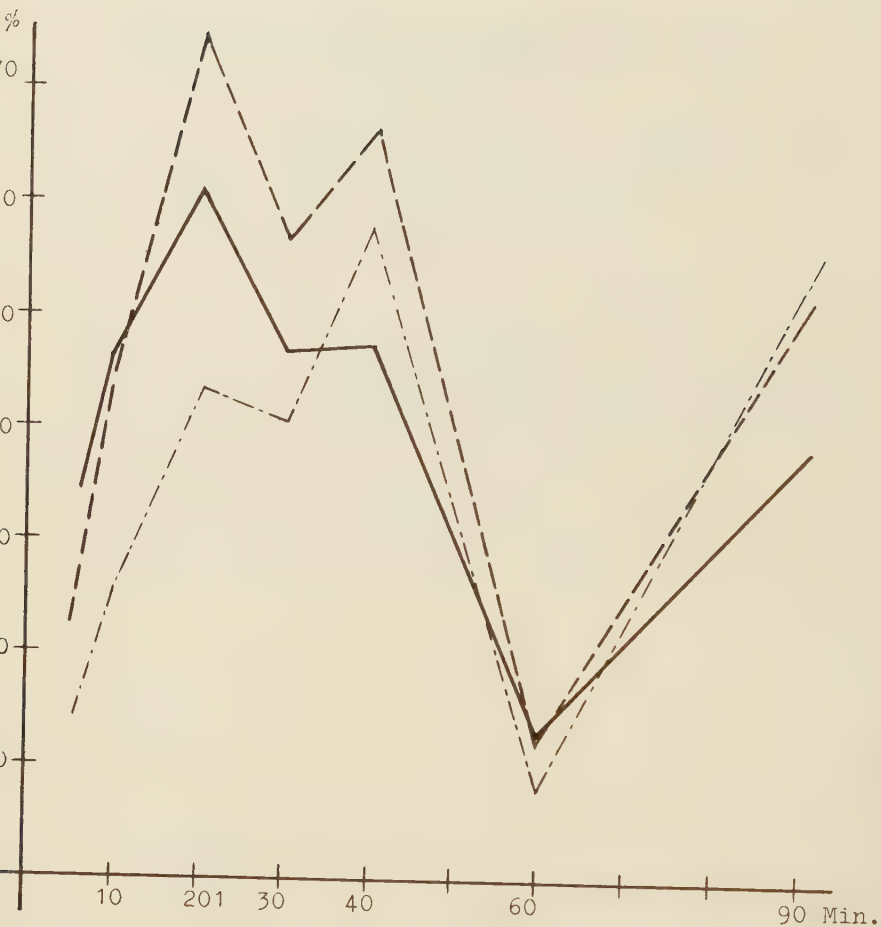


Abbildung 1

- Salhumin-Bad
- - - Salicylsäure-Bad
- . - Huminsäure-Bad

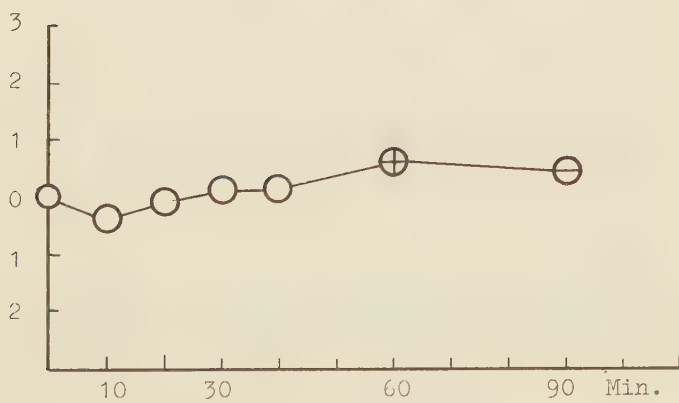


Abbildung 2

- ⊖ Hemmung schwach gesichert
- ⊕ Hemmung ausreichend gesichert

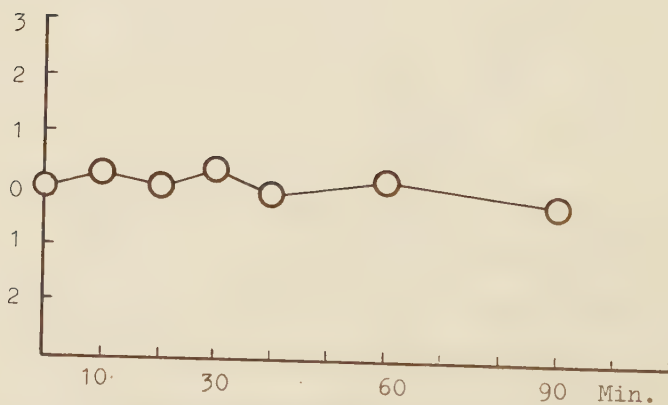
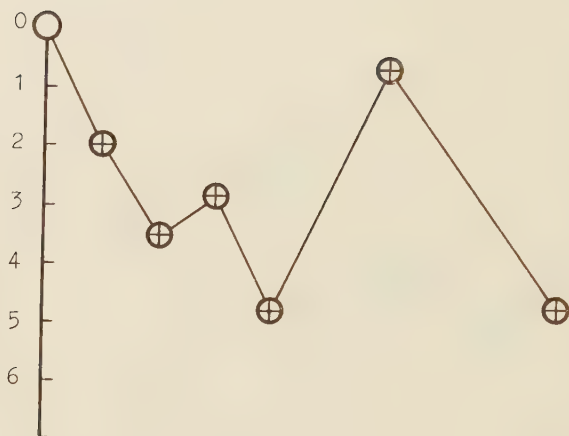


Abbildung 3

- ⊙ Hemmung schwach gesichert
- ⊕ Hemmung ausreichend gesichert

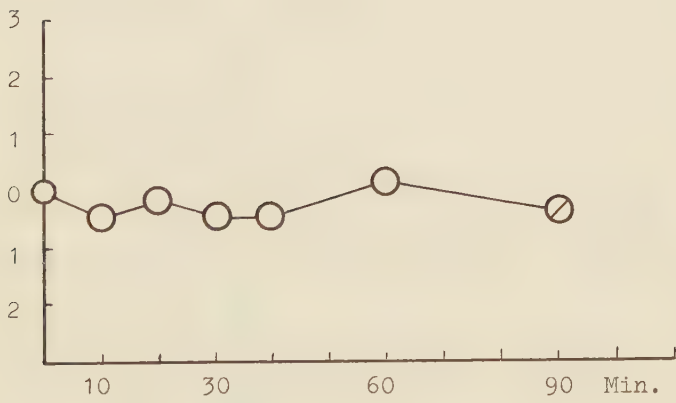
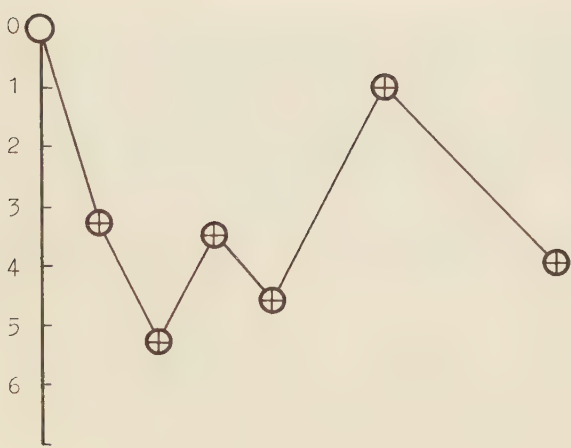


Abbildung 4

- ⊗ Hemmung schwach gesichert
- ⊕ Hemmung ausreichend gesichert

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H.: Die Pharmazie, 12 (1957), 1 - 8
- 2) Mathies, H.: Med. Klinik, 52 (1957), 1676-1679
- 3) Mathies, H.: Med. Mschr., 10 (1958), 685-688
- 4) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. f. angew.
Bäder- u. Klimahk., 8 (1958), 503-515
- 5) Mathies, H.: Zschr. f. Rheumaforsch., im Druck
- 6) Mathies, H.: Zschr. f. Rheumaforsch., 18 (1959)
- 7) Schliephake, E. u. Smets, R.: Münch. med. Wschr.,
97 (1955), 56-59
- 8) Kowarschik, J.: IV. Internat. Congr. f. Moor-
forsch. v. 31.5.-3.6.1956 in Lindau i.B.
- 9) Lachmann, H.: Die Heilkunst, 69 (1956), 9
- 10) Guerra, F.: Science, 103 (1946), 686
- 11) Guerra, F.: J. of Pharmacol., 87 (1946), 193
- 12) Guerra, F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.,
87 (1946), 3
- 13) Kvasniewski: zit. Fährndrich, W.H.: Die Medi-
zinische, (1952), 1453
- 14) Guerra, F.: Science, 103 (1946), 686
- 15) Schoen, R.: Ärztl. Fortb., (1954), 1
- 16) Dry u. Butt: Proc. Staff Meeting Mayo Clinic
21 (1946), 26
- 17) Guerra, F.: J. Pharmacol., 87 (1946), 193
- 18) Guerra, F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.,
87 (1946), 3
- 19) Dorfmann, A. u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child.,
77 (1949), 106
- 20) Swyer: Biochem. J.: 42 (1948), 32
- 21) Forrest u. Mitarb.: J. Pharmacy Pharmacol.:
4 (1952), 231

- 22) Mathies, H.: Arzneimittel-Forschung: 8 (1958),
233-236
- 23) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr.: 17
(1957), 892-893
- 24) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. f. angew.
Bäder- u. Klimahk.: 5 (1958), 582-589
- 25) Mathies, H.: VI. Intern. Kongress f. univer. Moor-
forschung, Spa (Belgien), 7.6.1958
- 26) Mathies, H.: Zschr. f. Rheumaforsch., 17 (1958)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas; ebenso danke ich Herrn Dr. H. Mathies für die Anregungen zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Ausführung sowie Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die statistische Berechnung der Versuchsergebnisse.

Als erstes Kind der Eheleute Karl und Anna L u t z wurde ich am 22. Dezember 1935 in Göggingen bei Augsburg geboren. Dort besuchte ich 4 Jahre die Volksschule. Im September 1946 trat ich an das humanistische Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg über, das ich im Juli 1954 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Das medizinische Studium begann ich im Wintersemester 1954/55 an der Universität Münster/Westf. Nach zwei Semestern wechselte ich an die Universität München, an der ich im Sommersemester 1957 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die ersten beiden klinischen Semester belegte ich wieder an der Universität Münster/Westf. Während der folgenden Semester besuchte ich die Universität München, und ich werde dort nach dem Sommersemester 1960 das Staatsexamen ablegen.

